

中西医结合防治 PCI 术后再狭窄新策略——内皮恢复

王 艳 唐疾飞 杨鹏麟

经皮腔内冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)将冠心病的治疗带入了一个新时代,但术后再狭窄的发生率高达 30%~50%,极大地影响了其远期疗效。正常动脉壁由内膜、中膜和外膜三层构成,主要包含内皮细胞、平滑肌细胞和成纤维细胞三种细胞。其中内皮细胞在再狭窄形成过程中扮演了窗口角色,“内皮损伤/功能失调”是再狭窄发生的启动及促进因素,且动脉内放射疗法或药物涂层支架等防治 PCI 术后再狭窄的新技术在抑制平滑肌细胞增生的同时也抑制内皮细胞增生,使再内皮化时间延长,可能会导致不良的长期效应;另一方面,未受损的内皮是防止内膜病变形成的自然方式,内皮细胞的某些功能(包括通透性的屏障调节功能,抗血栓形成性,抗白细胞黏附性,以及生长抑制因子的合成)对于抑制新生内膜增厚引起的管腔狭窄是非常关键的。最近 Losordo 等^[1]强调指出:“内皮恢复是预防 PCI 术后再狭窄新策略”。同时,中西医结合防治 PCI 术后再狭窄是当代冠心病治疗的新领域,中医药学在 PCI 再狭窄的防治方面已显示出一定的疗效和特色;且现代研究表明许多中药对内皮细胞具有多方面的保护作用,如抗氧化、干预内皮细胞凋亡、抑制内皮细胞通透性增高、抗血栓形成、抑制黏附分子的表达^[2]。因此,“内皮恢复”是 PCI 术后再狭窄防治的关键,是中西医结合可切入的新方向,现试作阐述。

1 PCI 术后内皮损伤/功能失调 血管内皮细胞不仅是血流与血管床之间的简单屏障,还以自分泌或旁分泌方式产生和释放各种生物活性物质,参与调节血管平滑肌的舒缩、抗血栓、抗炎作用。同时,结构完整、功能正常的内皮细胞对维持平滑肌处于静止或增殖状态起着非常重要的作用,其一方面发挥着屏障作用,阻断血管活性物质对平滑肌细胞的刺激作用,同时分泌肝素样物质,抑制平滑肌细胞迁移增殖和分泌细胞外基质。

内皮细胞所处的解剖部位是一个易于发生损伤的功能性界面,PCI 是借助球囊的机械张力作用于动脉粥样斑块,使之压缩、破裂、断裂或裂开,从而造成冠状

动脉腔的扩大。这个过程造成了不同程度的内膜剥脱,甚至中膜的撕裂,由于这种组织结构的破坏,造成内皮依赖性收缩与舒张、凝血与抗凝血以及生长抑制因子与促生长因子和抗炎物质及炎症反应之间的不平衡,即称之为内皮功能失调^[3]。内皮损伤是再狭窄发生的启动及促进因素,内皮损伤一旦发生,一方面它将促进附壁血栓的形成,另一方面则释放各种血管活性物质、生长因子、黏附因子等,促进血管收缩,平滑肌细胞迁移和增殖,启动一系列血管损伤后的修复反应,促进内膜增生,再狭窄的形成。

2 药物涂层支架等新技术对内皮恢复的不良效应 通常认为再狭窄的发病机制与动脉壁的反应性狭窄(又称为重塑)和新生内膜的增厚有关。前者已经在很大程度上通过血管内支架术的发展而成功地得到解决;新生内膜增厚,大多数情况下被认为是血管平滑肌细胞增生的结果,实际上,对于支架内再狭窄患者通过直接的动脉切除术而获取的病变进行组织学观察,已有免疫组化证据表明有明显的平滑肌细胞增生^[4]。因此,大量工作开始观察血管成形术后平滑肌细胞增生的决定因素,以及探索抑制平滑肌细胞增生的方法。更重要的是,新方法的问世已获得很大程度上的临床成功,可以解决对于损伤这方面的反应,动脉内放射疗法和药物涂层支架这两者均针对损伤部位的平滑肌细胞增生起作用,并成功地减少新生内膜形成。然而,这些干预方法的早期成功,却暴露出一种再狭窄预防过程中不加选择与鉴别地进行抗增生治疗的潜在倾向性,因为抑制平滑肌细胞增生的同时也抑制了内皮恢复。

现有证据表明,应用放射治疗或药物涂层支架后内皮恢复可能受到不良影响。最初应用血管内放射治疗后,直到血管重建术后 9 个月,出现明显增高的支架内血栓发生率^[5],后来,通过延长双重抗血小板治疗 6~12 个月,晚期的血栓发生率有所降低^[6],这些结果提示内皮恢复被抗增生疗法所抑制。动物实验也支持这种可能性,即在放射治疗后的动脉血管,再内皮化时间延长^[7]。放射治疗后,对再内皮化的明显抑制表现为晚期支架内血栓已有报道,而在应用雷帕霉素或紫杉醇涂层支架后,很少见到此类文献报道,但这也许是延长的双重抗血小板治疗作为应用这些技术后常规行

作者单位:温州医学院附属第二医院内科(浙江 325027)

通讯作者:王 艳, Tel: 0577-88816224, E-mail: wy_sdmu@21cn.com

com

法之一这种事实的反映。另外,近期的资料揭示了紫杉醇对再内皮化有直接抑制作用及雷帕霉素对内皮细胞增生的抑制作用。现在,血管内放射治疗或抗增生药物-涂层支架应用后对内皮恢复抑制作用的程度和持续时间,以及长期结果,仍不明了,然而,这些疗法对功能性内皮恢复的损伤,可能会导致不良的长期效应^[8]。

因此,可以认为:支架术后内膜增厚,以及一部分在 PCI 术后未行支架植入术的动脉中发生的再狭窄病变,可能都部分归因于延迟的再内皮化。多种动物实验反复证明,动脉壁内皮细胞的广泛脱落促进新生内膜增厚^[9]。因为要使内皮细胞广泛脱落而不伤及下层基质非常困难,因此很难确切证明内皮细胞完整性丧失本身是新生内膜增厚的唯一基础或(和)是初始条件。然而,至少有 4 项针对球囊损伤后鼠模型的研究明确显示了内皮完整性和平滑肌细胞增生之间成反比关系。人类动脉内皮完整性及新生内膜增厚的关系的报道尽管很有限,但与动物实验的结果是一致的,Davies 等^[10]对从 6 位接受了心脏移植的患者切除的心脏进行研究,分离出冠状动脉,发现内皮细胞功能障碍的严重性和广泛程度与内膜病变的严重性和广泛程度相一致。尤其 Gravanis 等^[11]发现在 11 例死于冠脉成形术后 1 个月的患者中均无内皮细胞再生。这些研究均支持一个观点,即内皮的某些功能—包括通透性的屏障调节功能,抗血栓形成性,抗白细胞黏附性,以及生长抑制因子的合成—对于抑制新生内膜增厚引起的管腔狭窄是非常关键的^[12]。

3 PCI 术后再狭窄防治策略的发展——内皮恢复“内皮损伤/功能失调”的概念及其与动脉粥样硬化的病理生理学关系已经获得发展。在人动脉粥样硬化动脉可检测到内皮依赖性功能如 NO 合成的缺陷,在化学地或机械地诱导内皮功能失调后动脉粥样硬化的形成也加速。再内皮化不良对平滑肌细胞增生即使不是有促进作用也是准许作用^[13]。这是由内皮细胞的某些功能决定的,包括通透性的屏障调节,生长抑制因子的合成,抗血栓的形成性及白细胞黏附的调节,所有这些在抑制内膜/新生内膜增生方面都是至关重要的。这一概念已经引起防治策略的发展,如在旁路搭桥手术中使用的静脉进行内皮保护;在球囊导致的动脉损伤后加速再内皮化;在血管内支架或假体导管植入术后促进再内皮化。在体外能作为内皮细胞有丝分裂原的某些细胞因子可以被利用,以促进由自然的斑块破裂或机械的血管内装置所导致的损伤后的再内皮化过程。Takayuki A 等^[14]研究表明,血管内皮细胞生

长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在体内可有效促进 SD 大鼠左颈动脉球囊损伤后的再内皮化,可间接减轻平滑肌细胞增生引起的新生内膜增厚。

值得指出的是,应用细胞抑制剂或细胞毒性药物涂层的支架后,再狭窄的发生率明显降低,提高了冠脉介入治疗的结果。但是,在为此喜悦的同时,我们要注意到这些技术引起的再内皮化受损及延迟,所以应该考虑到一种新的治疗目的—促进内皮恢复,已有广泛的资料表明这是对预防再狭窄有效的、独立的策略。

4 “内皮恢复”是中西医结合防治 PCI 术后再狭窄的新策略 PCI 术后发生再狭窄是近 20 年来遇到的新问题,中医药对 PCI 术后再狭窄的防治是当代中医治疗冠心病的新领域。中医学对本病的认识较少,可喜的是已有部分学者作了一些有益的探讨,如陈可冀等^[15,16]认为,冠脉介入治疗后再狭窄的病理过程与中医学中的“心脉痹阻”、“心脉不通”有类同之处,其病因病机为血管内膜损伤导致“瘀血阻滞,血脉不通”,属于“血瘀证”范畴,活血化瘀可以预防冠脉介入术后的再狭窄;血府逐瘀浓缩丸防治冠心病冠脉内支架植入术后再狭窄有一定的临床疗效。

现代研究表明许多中药对内皮细胞具有多方面的保护作用,高笑舸等^[17]综述了近 5 年中药对血管内皮细胞保护作用的研究概况,单味中药有川芎、当归、丹参、银杏叶、大黄、黄芪、葛根素、绞股蓝、茶色素、厚朴,复方有复圣散、补阳还五汤、消风散、降脂通脉方、温心胶囊、血脂康、健胎液、黄连解毒汤、龙寿丹。中药防治血管内皮细胞损伤的作用机制可能有:对血管内皮细胞屏障作用的保护,抗氧化作用,对血管活性物质生成和释放的影响,对凝血和纤溶作用的影响,对黏附分子的影响^[18]。

同时,未受损的内皮是防止内膜病变形成的自然方式,Hedam 等^[19]提出了一个策略,目的就在于强调自然,而不是伤害自然,以提高内皮功能作为预防再狭窄的基本策略。我们现在必须考虑在应用放射治疗或药物涂层支架等防止再狭窄过程中,寻求恢复血管壁的正常生物学特性而不是永久保留对它的破坏。因此,把“内皮恢复”作为中西医结合防治 PCI 术后再狭窄的新策略和切入口,筛选有效中(成)药,阐明作用机制,可能在这一领域取得重大进展。

参 考 文 献

- 1 Losordo DW, Isner JM, Diaz-Sandoval LJ. Endothelial recovery: the next target in restenosis prevention.

Circulation 2003;107(21):2635—2637.

- 2 方中华,丁志山.内皮细胞培养及其在中药药理研究中的作用.中国中医基础医学杂志 2003;9(7):44—48.
Fang SH, Ding ZS. Endothelial cell culture and application in pharmacological studies on Chinese medicine. Chin J Basic Med TCM 2003;9(7):44—48.
- 3 Meurice T, Vallet B, Bauter C, et al. Role of endothelial cells in restenosis after coronary angioplasty. Fundam Clin Pharmacol 1996;10(3):234—242.
- 4 Steele PM, Chesebro JH, Stanson AW, et al. Balloon angioplasty: natural history of the pathophysiological response to injury in a pig model. Circ Res 1985; 57:105—112.
- 5 Waksman R, Bhargava B, Mintz GS, et al. Late total occlusion after intracoronary brachytherapy for patients with in-stent restenosis. J Am Coll Cardiol 2000;36:65—68.
- 6 Waksman R, Ajani AE, White RL, et al. Intravascular gamma radiation for in-stent restenosis in saphenous-vein bypass grafts. N Engl J Med 2002;346:1194—1199.
- 7 Farb A, Shroff S, John M, et al. Late arterial responses (6 and 12 months) after (32) P beta-emitting stent placement: sustained intimal suppression with incomplete healing. Circulation 2001;103:1912—1919.
- 8 Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature 1993;362:801—805.
- 9 Scott-Burden T, Vanhoutte PM. The endothelium as a regulator of vascular smooth muscle proliferation. Circulation 1993;87: V-51 - V-55.
- 10 Davies MJ, Woolf N, Rowles PM, et al. Morphology of the endothelium over atherosclerotic plaque in human coronary arteries. Br Heart J 1988;60:459—464.
- 11 Gravanis MB, Roubin GS. Histopathologic phenomena at the site of percutaneous transluminal coronary angioplasty: the problem of restenosis. Hum Pathol 1989;20:477—485.
- 12 Ross R. Atherosclerosis: a defense mechanism gone away. Am J Pathol 1993;143:985—1002.
- 13 Asahara T, Chen D, Tsurumi Y, et al. Accelerated restitution of endothelial integrity and endothelium-dependent function following phVEGF165 gene transfer. Circulation 1996; 94:3291—3302.
- 14 Takayuki A, Christophe B, Christopher P, et al. Molecular and cellular cardiology: Local delivery of vascular endothelial growth factor accelerates reendothelialization and attenuates intimal hyperplasia in balloon-injured rat carotid artery. Circulation 1995;91(11):2793—2801.
- 15 陈可冀.活血化痰可预防冠脉介入后狭窄.中国融资评估 2000;8:25.
Chen KJ. Prevention of restenosis after percutaneous coronary interventions with blood-activating and stasis-resolving therapy. Chin Financing Assessment 2000;8:25.
- 16 于蓓,陈可冀,毛节明,等.血府逐瘀浓缩丸防治 43 例冠心病冠脉内支架植入术后再狭窄的临床研究.中国中西医结合杂志 1998;18(10):585—589.
Yu B, Chen KJ, Mao JM, et al. Clinical study on effect of concentrated Xuefu Zhuyu pill on restenosis of 43 cases coronary heart disease after intracoronary stenting. Chin J Integr Tradit West Med 1998;18(10):585—589.
- 17 高笑舸,崔 桅.中药对血管内皮细胞保护作用的研究概况.天津药学 2003;15(2):42—45.
Gao XG, Cui W. A survey of studies on some traditional Chinese medicine with efficacy of protecting vascular endothelial cell. Tianjin Pharmacy 2003;15(2):42—45.
- 18 安 杰,郝志敏.动脉粥样硬化早期血管内皮细胞损伤及中药治疗的研究现状(2).河北中医药学报 2003;18(1):39—41.
An J, Hao ZM. Progress in studies about damage of endothelial cells and treatment with traditional Chinese medicine in early stage of arteriosclerosis (2). J Hebei TCM Pharmacol 2003;18(1):39—41.
- 19 Hedman M, Hartikainen J, Syväne M, et al. Safety and feasibility of catheter-based local intracoronary VEGF transfer in the prevention of postangioplasty and in-stent restenosis and in the treatment of chronic myocardial ischemia: phase II results of the KAT-trial. Circulation 2003;107:2677—2683.

(收稿:2004-02-11 修回:2004-03-17)

专为诊所医院研究所设计的



小型粉碎机
噪音低、细度高



胶囊灌装机
快捷、卫生



煎药机
用的起的煎药机



水丸机
节省大量手工



压片机
可包衣、抛光、烘干



压片机
服用方便



注射模
做栓不再困难



药材烘干箱
小型实用



切片机...
可切多种药材

● 药粉加工、颗粒、片剂、散剂、丸剂、膏丹丸散、● 煎药机、水丸机、压片机、● 注射模、切片机、干燥箱

精诚机械有限公司

销售热线: 0536-3988472 3988473 3988474